Aus dem Institut für Pathologie der
Städtischen Krankenanstalten Esslingen
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen)
Direktor: Professor Dr. med. G. Schneider

Pathohistologische und klinische Wertung villöser Dickdarmadenome

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)

der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Mathias Peter Dietrich
aus Sonneborn/Kreis Gotha

1984

UNIV.
LIBRARY
LEEDS

meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547620_0055

Aus dem Institut für Pathologie der
Städtischen Krankenanstalten Esslingen
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen)
Direktor: Professor Dr. med. G. Schneider

Pathohistologische und klinische Wertung villöser Dickdarmadenome

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)

der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Mathias Peter Dietrich
aus Sonneborn/Kreis Gotha

1984

Dekan: Prof. Dr. med. G. Fichtner
1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. G. Schneider
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. Bähr

Herrn Prof. Dr. Schneider danke ich für die Überlassung des Themas und seine freundliche und geduldige Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit.

INHALT

I a)	Einleitung	1
b)	Historischer Abriss	2
II	Material und Methode	4
III a)	Klassifizierung	6
b)	Morphologie	10
c)	Malignität	14
IV	Ergebnisse	19
a)	Altersverteilung	23
b)	Geschlechtsverteilung	25
c)	Höhenlokalisation	25
d)	Malignitätshäufigkeit	29
e)	Einfluss der Tumorgröße auf die Entartungsneigung	30
f)	Klinische Symptome	30
V	Ergänzende klinische Bemerkungen	32
VI	Diskussion	39
VII	Zusammenfassung	45
Literatur		I - XII
Lebenslauf		XIII

I a) Einleitung

In der Bundesrepublik Deutschland ist das Dickdarmkarzinom die maligne Erkrankung mit der höchsten Mortalität und - abgesehen von Hautkrebsen - auch der höchsten Morbidität (69). In den USA und Österreich wurden ähnliche Beobachtungen gemacht (64), (93). Die zahlenmäßig eher seltenen villösen Adenome - fünf bis elf Prozent aller gutartigen Dickdarmneoplasien (59), (64), (68), (75) - erlangen in diesem Zusammenhang ihre Bedeutung durch ihre ausgeprägte Neigung zur malignen Entartung. Die Rate bösartiger Transformation liegt nach verschiedenen Autoren zwischen 21 % und 55 % (53), (89), (97).
Zwar finden sich villöse Adenome überall im Verdauungstrakt, wie z.B. im Duodenum (18), Dünndarm (86) oder in der Appendix (96), jedoch werden hierüber immer nur Einzelfälle berichtet. Seine wahre Bedeutung hat das villöse Adenom im Kolon und Rektum. Die vorliegende Arbeit soll sich auf diese Lokalisation beschränken.

Anhand der bisher vorliegenden umfangreichen Literatur soll das makro- und mikroskopische Erscheinungsbild des villösen Dickdarmadenoms aufgezeigt werden sowie eine Abgrenzung gegenüber den anderen epithelialen Dickdarmneoplasien, den tubulären und den tubulovillösen Adenomen vorgenommen werden.

An 88 Fällen mit Einfach- und Mehrfachbiopsien soll dargelegt werden, in welchen Altersgruppen das villöse Adenom gehäuft auftritt und wie es sich auf die Geschlechter verteilt. Auch sollen die Tumorverteilung auf Rektum und Kolon und ein eventueller Zusammenhang von Tumorgröße und maligner Entartung von Interesse sein. Daraus resultierende Schlüsse für die Klinik in Diagnostik, Therapie und Prognose sollen kurz abgehandelt werden.

I b) Historischer Abriß

Nach einem Vorschlag von HOLMES (45) aus dem Jahr 1861 sollten die Dickdarmpolypen in villöse und adenomatöse eingeteilt werden. Auch von GOWLLAND (35) wird 1874 der Begriff "villöser Tumor" verwendet. Eine sehr umfassende Arbeit über villöse Adenome wurde schließlich von QUENU und LANDEL (77) 1899 vorgelegt. Deren sehr ausführliche Schilderung des histologischen Bildes kann auch heute noch Gültigkeit haben. Das damals festgestellte Alter der Patienten und die gleichmäßige Verteilung auf beide Geschlechter entspricht unseren heutigen Erkenntnissen. Auch findet sich hier erstmals ausführlich beschrieben ein Hinweis darauf, daß in Einzelfällen auch junge Menschen, hier eine 28jährige Frau, Träger eines villösen Adenoms sein können.

In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts pendelte die Einschätzung der villösen Adenome häufig zwischen "echtes Karzinom" und "vollständig gutartig". Die Meinungsverschiedenheiten hinsichtlich der Dignität sind auch heute noch nicht abgeschlossen. Ein wichtiges Kriterium ergab sich hinsichtlich der Beurteilung des Malignitätsgrades, als 1948 SUNDERLAND und BINKLEY (90) die Muscularis mucosae als Grenzlinie zwischen begrenztem Wachstum und invasivem Karzinom definierten. Schließlich legte DUKES 1947 (22) die Basis zur späteren weitgehenden Vereinheitlichung der Nomenklatur. Eine spezifische Besonderheit des villösen Adenoms, den manchmal enormen Flüssigkeits- und Elektrolytverlust, beschrieben 1954 McKITTRICK und WHEALOCK (60). Die Zusammenhänge zwischen Adenom (nicht nur villösem) und Karzinom stellte MORSON anfangs der 70er Jahre in mehreren Arbeiten dar (62)(63)(64)(65).

Durch die Einführung der WHO-Nomenklatur 1976 wurde die Terminologie vereinheitlicht. Damit werden die Ergebnisse wissenschaftlicher Arbeiten zunehmend besser vergleichbar. Auf dem therapeutischen Sektor ist die Diskussion über die Radikalität des chirurgischen Vorgehens bei nicht invasivem Karzinomen noch nicht beendet.

II Material und Methode

Für die Beurteilung wurden die Befunde des Pathologischen Institutes Esslingen aus den Jahren 1970 - 1980 herangezogen. Die Einsendungen (Probeexzisionen, Polypektomien und Resektionspräparate) stammten aus den Krankenhäusern in Esslingen, Ostfildern-Ruit, Plochingen und Bergzabern. Weiterhin kam ein großer Teil der Einsendungen von zumeist internistischen Fachpraxen des Landkreises und der Stadt Stuttgart. Es handelte sich um insgesamt neun niedergelassene Einsender. Anhand von Lochkarten konnten alle Befundberichte mit Darmtumoren erfaßt und auf das Vorkommen von Kriterien eines villösen Adenoms durchgemustert werden.

Es wurden dabei 153 Einzelpräparate ausgewertet, die von insgesamt 88 Patienten stammten. 40 dieser Patienten wurden mehr als einmal bioptisch untersucht wobei zwischen zwei und sechs Einsendungen erfolgten. Von einem Teil der Patienten standen auch klinische Daten zur Verfügung. Es handelte sich dabei um die Patienten der Städtischen Krankenanstalten Esslingen und des Paracelsus-Krankenhauses Ostfildern-Ruit.

Bestand nach den ausführlichen Befundbeschreibungen bei einem Präparat Zweifel an seiner histologischen Klassifizierung, so wurde dieses Präparat nochmals kontrolliert. Alle Präparate waren gleichartig aufbereitet und einheitlich beurteilt worden.

Nach Formalinfixierung und Paraffinbettung waren je nach Größe des Präparates acht bis zwölf Stufenschnitte angefertigt worden. Üblicherweise wurde eine Hämatoxilin-Eosin Färbung und eine van-Gieson-Färbung angewandt. In wenigen Fällen erfolgte auch eine PAS-Färbung zur Darstellung der Schleimsubstanzen.

III a) Klassifizierung

Die WHO gab 1976 unter der maßgeblichen Mitarbeit von MORSON und SOBIN ein neugefaßtes Einteilungsschema der intestinalen Tumoren heraus (101). Dieses Schema fand in kurzer Zeit weite Verbreitung, vor allem im angelsächsischen Sprachraum.

Die epithelialen Tumoren des Dickdarms und Mastdarms, und hier wiederum die gutartigen, werden dort wie folgt eingeteilt:

1) Adenome:
   - tubuläre
   - tubulovillöse
   - villöse
2) Adenomatosis

Hierbei ist zu erwähnen, daß nach MORSON (61) und GROSBERG (37) auch die unter 2) aufgeführte Adenomatosis villöse Wuchsformen enthalten kann bis hin zur villösen Adenomatosis (37)(5).

Die genannte Einteilung entwickelte sich, nachdem MORSON zwischen dem "Adenom" und dem "villösen Papillom" eine Übergangsform definiert hatte, die er "papilläres Adenom" nannte (61), (62), (63). Diese Nomenklatur wurde auch von ELSTER (23) und ANDREASSEN (2) verwendet sowie noch in jüngerer Zeit von JÜNEMANN und MÜLLER (49) sowie WELCH und WELCH (97). TAKOLANDER (91) verwendet seit 1975 sinngemäß die gleiche Einteilung.

Auch heute noch werden jedoch je nach Untersucher die gutartigen kolorektalen Tumoren recht unterschiedlich benannt, wodurch Ergebnisse schlecht vergleichbar werden.

TURELL und HALLER (95) nennen die Verhältnisse diesbezüglich zu Recht "chaotisch". BECKER (8) spricht von einer "babylonischen Sprachverwirrung".

Einige Beispiele mögen den Hintergrund dieser Klagen deutlich machen:
JANSSEN (48) ordnet noch 1974 die villösen Adenome unter Gruppe III der nicht mehr gebräuchlichen Einteilung nach SCHMIEDEN und WESTHUES ein, JUNGHANNS (50) unter Gruppe II. Beide erwähnen nicht eine Übergangsform oder ein "tubulovillöses Adenom". WOOD (102) zeigt im Atlas der Tumorpathologie des renommierten Armed Forces Institute of Pathology unter dem Titel: "polypoides Adenom" das Bild eines villösen Adenoms. STELZNER (87) setzt 1971 das "polypöse Adenom" oder kurz "Polyp" als Oberbegriff ein für "Papillom", "villöses Gewächs" und "Zottentumor". Schließlich verwendet er dann auch für diese Neoplasien den Begriff "adenomatöser Polyp". SCHWAB und MULLEN (81) fassen villöse Adenome unter dem Begriff "villöse Tumoren" mit tubulovillösen Adenomen zusammen. Eine weitere Variante kommt von PRADEL et al. (74): Sie bezeichnen das breitbasige villöse Adenom als "villöser Tumor", das gestielte als "villöser Polyp" und das tubulovillöse Adenom als "villöses Polyadenom". OTANI (72) berichtet über 11 Fälle von villösen Adenomen, bezeichnet diese aber als "Mukosapolyp" oder "adenomatöser Polyp". NÖTHIGER (69) teilt noch 1979 ein in "papilläres Adenom (Synonym: adenomatöser Polyp)" und "tubulovillöses Adenom (Synonym: villöses Adenom)"! FERRARO und ROSS (28) grenzten die großen, weit ins Lumen reichenden Adenome als "villöse Papillome" gegenüber den kleineren Adenomen ab.

Abgesehen von einigen in der Tat unzutreffenden Bezeichnungen finden sich also im Schrifttum eine ganze Reihe von Begriffen und Begriffsvariationen, die den Vergleich einzelnen Arbeiten erschweren oder gar unmöglich machen.

Es erscheint somit sinnvoll, soweit möglich, eine synoptische Übersicht über die im Lauf der Jahre verwendeten Begriffe im Zusammenhang mit kolorektalen Neoplasien zu geben. In der folgenden Tabelle 1) sind dabei diejenigen Begriffe, die sich aufgrund von Bildern, der Angaben des Autors oder Fremdangaben der heutigen WHO-Nomenklatur eindeutig zuordnen ließen, mit einem Stern gekennzeichnet.

Tabelle 1

Synopsis der Nomenklatur:

villöses Adenom	tubulovillöses Adenom	tubuläres Adenom
x- villöser Tumor	x- papilläres Adenom	x- Adenom
x- villöser Polyp	x- gemischtes Adenom	- Polyp
x- villöses Papillom	x- intermediäres Adenom	- polypoides Adenom
- Villom	x- villoglandulärer Polyp	x- adenomatöser Polyp
x- papilläres Adenom	x- adenovillöser Polyp	
x- papillomatöser Polyp	x- semipapillärer Polyp	
- papillärer Tumor	x- villöses Polyadenom	
- papilläres Fibroadenom		
x- Papillom		
- glanduläres Papillom		
- muköses Papillom		
- oberflächlich wachsendes Epitheliom		
- Adenoma destruans		
- Adenoma malignum		
x- Zottentumor		

III b) Morphologie

Das makroskopische Erscheinungsbild villöser Dickdarmadenome ist charakteristisch. Es sind rötlich graue Tumoren, die im Vergleich zu tubulären Adenomen deutlich blasser wirken (77) (46). Ihre Ausdehnung reicht von 5 mm bis zu 190 mm im größten Durchmesser, wobei Tumoren von weniger als 10 mm Größe recht selten sind. Üblicherweise haben sie eine weiche, gelegentlich samtartige Konsistenz und sind manchmal auch von einer dicken Schleimschicht bedeckt. Es ist somit möglich, daß diese Tumoren der rektal-digitalen Austastung entgehen oder sogar dem Rektoskop ausweichen und übersehen werden (90)(46).

In der Regel sind villöse Adenome breitbasig aufsitzende Tumoren, jedoch findet man auch in bis zu 10 % einen Stiel (94)(36). Dieser soll nach SUNDERLAND und BINKLEY (90) immer (im Gegensatz zu den tubulären Adenomen) von benachbartem Tumorgewebe bedeckt sein, jedoch finden sich in der Literatur reichlich Bilder von Präparaten, die das Gegenteil darstellen (102)(19)(61)(62)(68).

Wenn die villösen Dickdarmadenome auch meist solitär auftreten, so sind sie doch auch multipel beobachtet worden (36) bzw. zusammen mit an anderer Stelle gleichzeitig bestehenden tubulären Adenomen (7). MORSON (61) berichtet über einzelne villöse Adenome im Rahmen einer familiären Polyposis, GROSBERG (37) sowie AURIN und MARIETTA (5) über diffuse villöse Adenomatosis des Kolon aszendens bzw. des Rektums. Viele Autoren, die ein größeres Krankengut untersuchten, beobachteten hauptsächlich unter den größeren Adenomen solche, die einem Teppich ähnlich die Darmwand über größere Strecken bedeckten und teils auch die gesamte Zirkumferenz des Darmes mit einschlossen.

Die Wachstumsgeschwindigkeit soll nach Beobachtungen von SHAMIYEH (82) 1 cm/Jahr betragen, wobei Endgrössen von 10 cm im Durchmesser keine Seltenheit sind.

Mikroskopisch zeigt sich zunächst in der schwachen oder Lupenvergrösserung, dass das villöse Adenom aus zahllosen feinsten Fingerchen gebildet ist, den Villi. Diese bestehen aus einem dicht gepackten Zylinderepithelsaum, der einem schmalen Bindegewebsstrang beiderseits aufsitzt, in dessen Mitte eine Kapillare verläuft. (Abb. 1 und 2) Die Zylinderepithelschicht kann, wie in den meisten Fällen, einschichtig oder auch mehrschichtig sein (McCABE et al. (59)). Die einzelne Zelle des Zylinderepithels wird vielfach als schmaler und länglicher als die Zelle des normalen Dickdarmepithels beschrieben, so auch von SUNDERLAND und BINKLEY (90). Diese beschreiben auch eine verstärkte Anfärbbarkeit der Epithelzellen des villösen Adenoms.

Der einzelne Villus sitzt unmittelbar der Muskularis mukosae auf. Diese ist in der Regel beim gutartigen Adenom nicht unterbrochen und verläuft als einheitliche Schicht unterhalb des Adenoms, von diesem nur ganz geringfügig lumenwärts mit vorgebuckelt. In Einzelfällen kommt es aber vor, dass sich die Muskularis mukosae aufsplittert und Verzweigungen in die einzelnen Villi sendet (2).

An den Grenzen des villösen Adenoms geht das oben beschriebene Zylinderepithel fast immer unmerklich in das angrenzende normale Dickdarmepithel über. Nur bei den vorstehend schon erwähnten gestielten Adenomen findet sich häufiger eine klar definierte Grenze zwischen Adenomepithel und normalem Dickdarmoberflächenepithel.

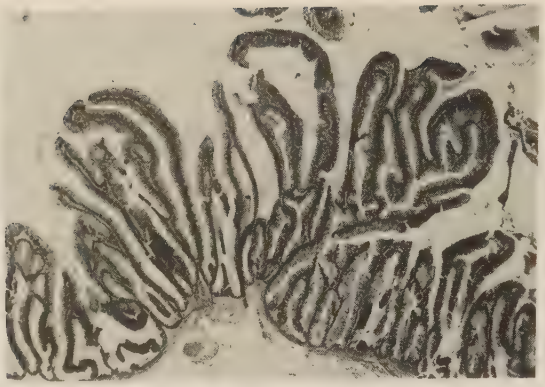


Abb. 1: Typisches villöses Adenom in der Übersicht

(Vergrösserung 25 x, Präparat Nr. 9947/77, HE-Färbung)

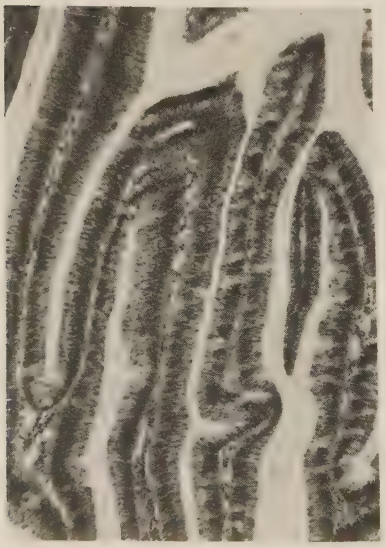


Abb. 2:

Zottenstruktur des villösen Adenoms

(Vergrösserung 1oo x, Präparat Nr. 5504/73, v.-Gieson-Färbung)

Betrachtet man das histologische Bild der villösen Adenome - vor allem auch im Vergleich zu anderen gutartigen Wuchsformen des Dickdarmepithels - aus einem morphogenetisch orientierten Blickwinkel, so entstehen nach DUKES (22) villöse Formen dann, wenn das Wachstum von den oberflächlichen Schleimhautanteilen ausgeht. Beginnt es weiter in der Tiefe, also am Kryptenepithel, so entwickelt sich (wahrscheinlich ausschliesslich aus Platzgründen) ein tubuläres Adenom. DUKES hat damit erstmals das villöse und das tubuläre Adenom bezüglich ihrer Wuchsform unterschieden. Die Häufigkeit von Übergangsformen erklärt MORSON (62) dadurch, dass alle polypösen Neoplasien in ihrer Entstehung demselben pathogenetischen Prinzip unterliegen.

In experimentellen Studien fand eine Arbeitsgruppe um WIEBECKE (99)(100), dass ein deutlicher Zusammenhang besteht zwischen der Form des Polypen und der Lage und Breite der Proliferationszone. Sie vermuten, dass die Veränderungen der Proliferationszone das eigentliche formgebende Prinzip darstellen, dass somit also auch die meisten Polypen villös, tubulär oder tubulovillös von Anfang an seien. Dies stellt im Prinzip eine Bestätigung der fast 30 Jahre zuvor geäusserten Theorie von DUKES dar.

FENOGLIO und LANE (27) setzten diesen Gedankengang auch auf die hyperplastischen Polypen fort. Sie stellten fest, dass beim hyperplastischen Polypen zwar die Proliferationszone verbreitert sei, im Gegensatz zu den neoplastischen Polypen jedoch noch eine vollständige Ausdifferenzierung der Zellen erfolgt.

III c) Malignität

Bei der Beurteilung der Dignität eines villösen Adenoms ist, abgesehen von Einzelmeinungen (GOLIGHER (34)), ausschließlich die Histologie von Bedeutung.

Als Kriterium für das Vorliegen einer malignen Entartung gelten Mitosenreichtum, zelluläre Entdifferenzierung, Kernanomalien, "Polaritätsverlust der Kerne", Verbreiterung der Bindegewebsachse und Zonen mit mehrschichtigem Epithel. McCABE et al. (59) schreiben letztere Eigenschaft allerdings auch gutartigen Adenomen zu.

Untrügliches Zeichen von Malignität ist die Invasion des Nachbargewebes. Häufig wird auch die Kernatypie alleine als Zeichen der Entartung angesehen. Nach APPEL et al. (4) reicht dieses Kriterium alleine jedoch nicht aus.

Wie schwierig es ist, die Frage des bösartigen Wachstums zu entscheiden, macht ELSTER (23) deutlich. Er stellt fest, daß Befunde wie "Becherzellenschwund", "Epithelatypie mit Kernunregelmäßigkeiten" oder "unscharfe Konturierung der Basalmembran" geradezu pathognomonisch sind für alle, also auch gutartige epitheliale Dickdarmneoplasien. Andere Autoren möchten aus diesen Befunden aber schon die Diagnosen "Karzinoma in situ", "präinvasives Karzinom" oder "präkanzeröser Prozeß" ableiten.

Die heute gebräuchliche Einteilung der villösen Adenome hinsichtlich ihrer Dignität geht auf WHEAT und ACKERMAN (98) zurück, neuerdings wieder aufgenommen und teilweise abgeändert durch DARUP (17), SULSER et al. (89) und TAKOLANDER (91):

Abb. 3:

Schwere herdförmige Atypie eines villösen Adenoms (III), kuppenständig.

(Vergrösserung 100 x, Präparat Nr. 9891/74, HE-Färbung)

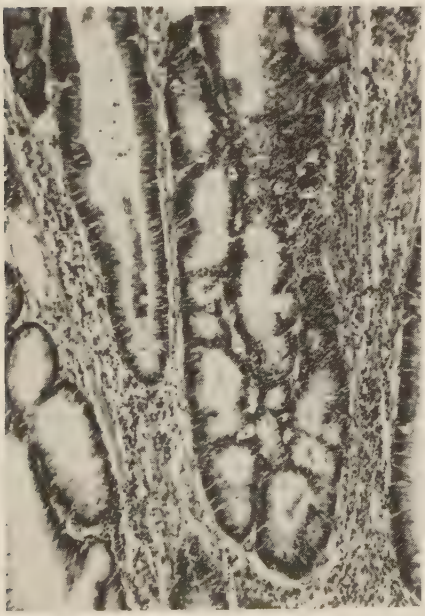


Abb. 4:

Schwere herdförmige Atypie eines villösen Adenoms (III) in basalen Anteilen, aber ohne infiltratives Wachstum.

(Vergrösserung 100 x, Präparat Nr. 9891/74, v.-Gieson-Färbung)

I) vollständig gutartig
II) fokale Atypien
III) schwere herdförmige Atypie (früher: Carcinoma in situ)
IV) invasives Karzinom

Das invasive Karzinom (obiges Stadium IV) wird weiterhin, auch wenn ursprünglich ein villöses Adenom vorlag, nach DUKES (21) klassifiziert. Das heisst, dass als DUKES-Stadium A ein Tumor bezeichnet wird, der auf die Rektumwand begrenzt ist, als Stadium B eine Ausbreitung des Tumors über die Rektumwand hinaus, jedoch noch keine Lymphknotenmetastasen, und als DUKES-Stadium C das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen.

Wenig Einigkeit besteht in der Literatur bei der Frage, wo die Grenze zwischen benigne und maligne zu ziehen ist. Einige Autoren sind der Ansicht, dass Malignität nur dann attestiert werden soll, wenn eine Invasion beobachtet wird. Demzufolge seien selbst Adenome der Gruppe III nach WHEAT und ACKERMAN (das ehemalige CIS) noch als gutartig anzusehen (41)(62)(70)(97). Im allgemeinen wird jedoch bereits ein Adenom der Gruppe II, also mit fokalen Atypien, als maligne Veränderung anerkannt, die auch ihre Konsequenzen für den Kliniker nach sich zieht. (Abb. 3 und 4).

Ein besonderes Problem stellt die Frage dar, welches Material dem Pathologen zur Verfügung gestellt werden muss, damit dieser zu einer zuverlässigen Diagnose kommen kann. Dies gilt zwar auch für die histologische Differentialdiagnose des Adenom-Typs an sich, jedoch besonders bei der Entscheidung: Maligne Veränderungen oder nicht? Hier gibt es einschlägige Erfahrungen von Autoren, die das Ergebnis einer ersten Biopsie mit dem Ergebnis der abschliessenden Untersuchung des Gesamtpräparates verglichen haben. DELILE et al. (19) fanden in 40 % der zunächst (d.h. nach Teilbiopsie) als gutartig klassifizierten Adenome schliess-

lich doch maligne Veränderungen verschiedener Ausprägung. Bei PRADEL et al. (74) lag dieser Prozentsatz bei 26,6 %, MOUCHET (66) errechnete 33,3 %. WHEAT und ACKERMAN schätzten die Wahrscheinlichkeit, mit einer Biopsie die Zone der gröbsten malignen Veränderungen zu verfehlen auf 25 %. Demgegenüber berichtet RAMIREZ (78) über 93,5 % zutreffende Erstbiopsien. Letztlich sind sich aber heute die meisten Autoren einig, daß nur die sogenannte "Totalbiopsie" eine bindende Aussage über das Vorliegen maligner Veränderungen erlaubt (DREESE et al. (20)). TAKOLANDER und NORDLING (92) machen dies noch einmal anhand folgender Rechnung deutlich:
Wenn 10 % eines Adenoms maligne verändert sind, beträgt die Chance der Entdeckung:

bei einer Einzelbiopsie: 10 %
bei 4 Einzelbiopsien: 35 %

Somit kann wohl anerkannt werden, was HERMANEK und HAGER (43) festgestellt haben: "Biopsien aus einem Polypen können höchstens aussagen, ob es sich um einen neoplastischen Polypen handelt oder nicht."

Bei der Beurteilung einer malignen Entartung des villösen Adenoms fällt immer wieder auf, daß in manchen Arbeiten für die tubulären Adenome annähernd gleichhohe Entartungsfrequenzen genannt werden wie für die villösen Adenome (DUKES (22)), oder sogar eine höhere Rate (LESCHER et al. (58)). Demgegenüber fand MORSON (65) eine Malignitätsrate von:

5 % bei tubulären Adenomen und
40 % bei villösen Adenomen.

KURZON et al. (53) sahen eine Malignitätsrate von

1 % bei tubulären Adenomen und
48 % bei villösen Adenomen.

Übereinstimmend hiermit stellte APPEL (2) fest, daß das Malignitätsrisiko bei den tubulären Adenomen sehr gering sei, ein Ergebnis, zu dem auch SPJUT und ESTRADA (85) kommen.

Diese äußerst unterschiedlichen Aussagen beruhen wohl auf uneinheitlichem Gebrauch der Nomenklatur, wie weiter vorne schon angesprochen.

IV Ergebnisse

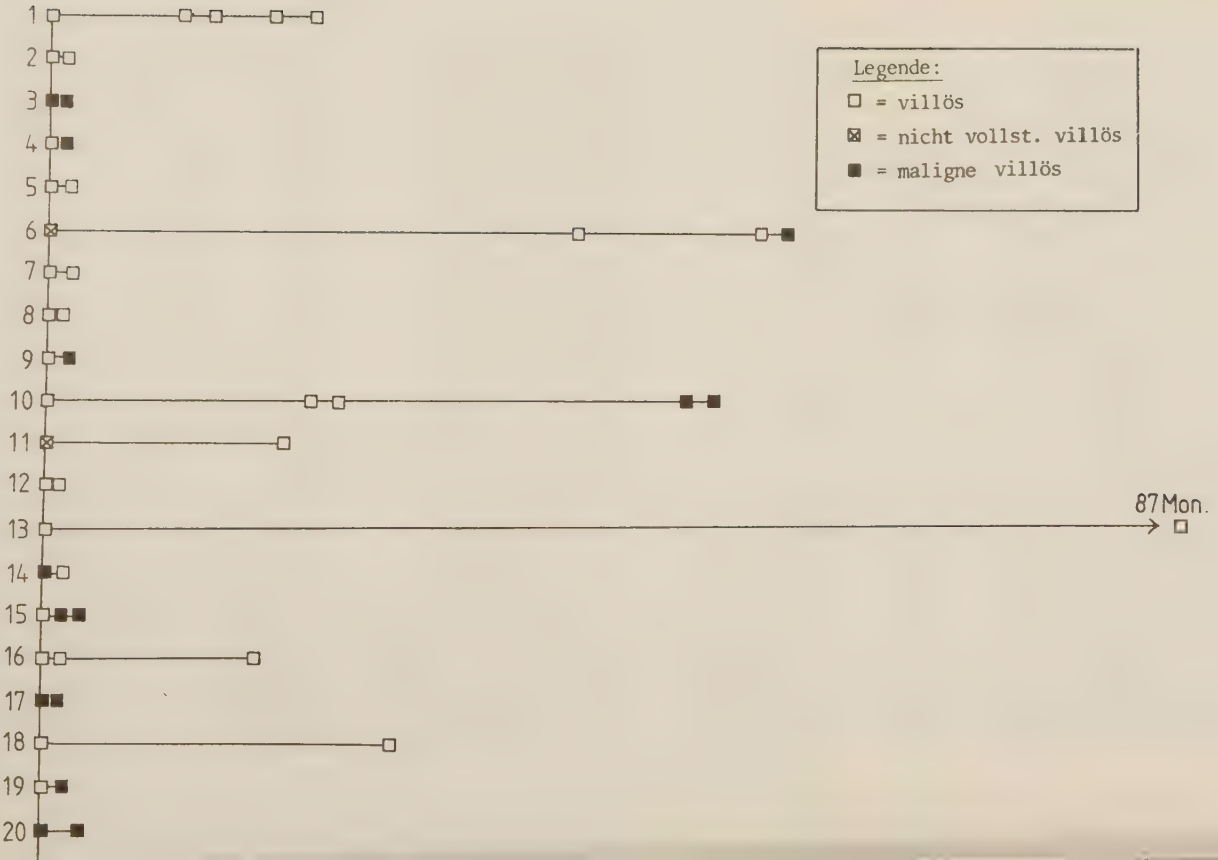
Bei den eigenen Untersuchungen konnte aus dem Gesamtmaterial die Alters- und Geschlechtsverteilung ermittelt werden. Höhenlokalisation, Tumorgröße und klinische Verläufe waren immer nur von einem Teil der Patienten bekannt, wie aus Tabelle 2) ersichtlich ist. Insbesondere die Angaben über die Lokalisation und das morphologische Bild in situ waren sehr spärlich und fehlten in einem hohen Prozentsatz vollständig.

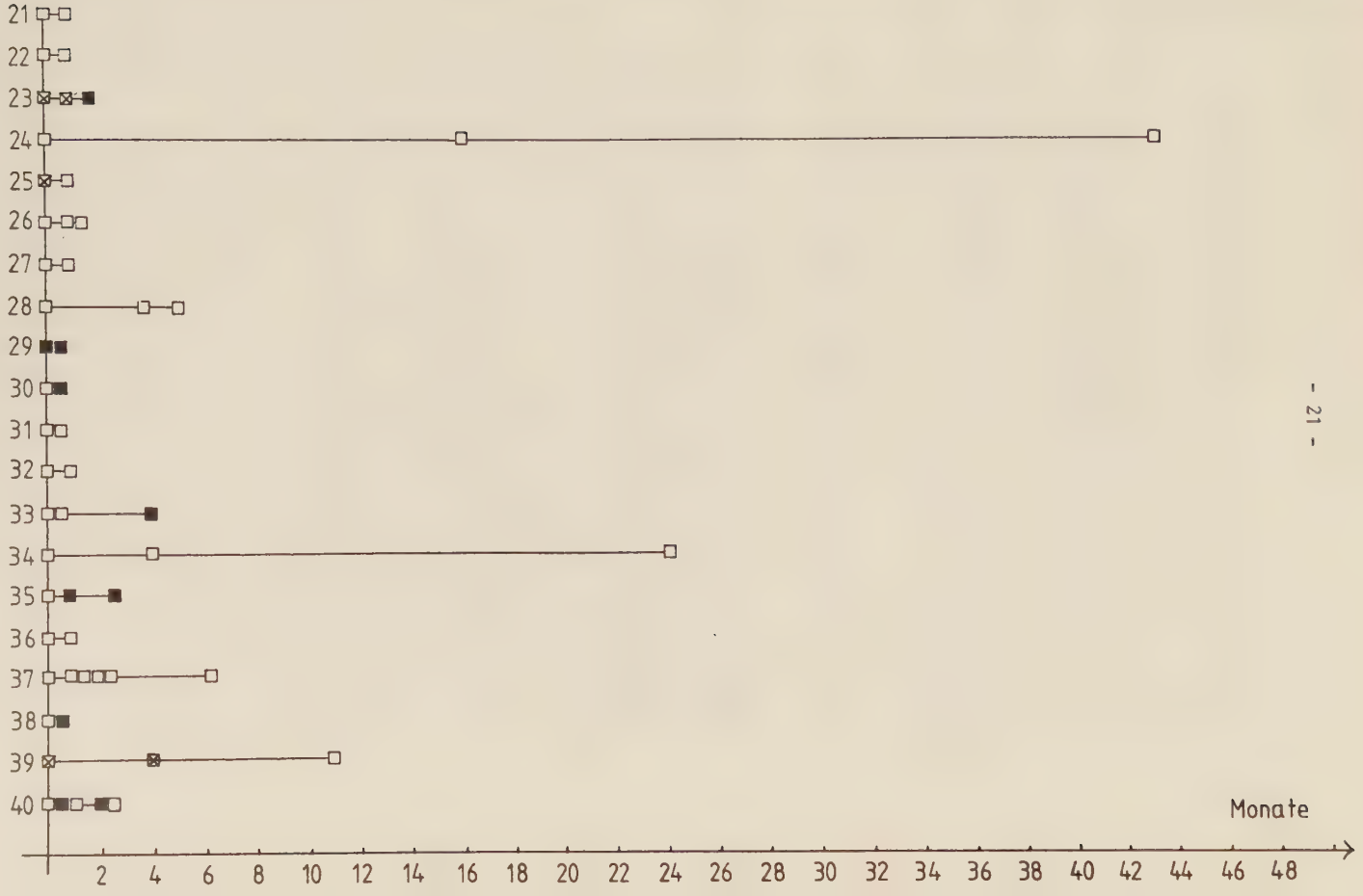
Tabelle 2:
Angaben der Einsender des Untersuchungsgutes (n = 88).

Art	Anzahl	% von n
Höhenlokalisation	75	85
Klinische Angaben	34	39
Tumorgröße	48	55

Der Beschreibung der Ergebnisse im Einzelnen soll zunächst noch eine Übersicht über die zugrundeliegenden Fälle in tabellarischer Form vorangestellt werden. Bei dieser Tabelle 3) wurden, um die Übersichtlichkeit zu wahren, nur diejenigen Fälle berücksichtigt, von denen mehr als einmal ein Präparat zur Beurteilung eingesandt wurde. Die Numerierung der Fälle entspricht ihrer alphabetischen Reihenfolge.

Tabelle 3:
Pathohistologische Befunde und Untersuchungsabstände bei Mehrfachbiopsien.


1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
Legende:
= villös
= nicht vollst. villös
= maligne villös
87 Mon.
Monate


21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
Monate
2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42 44 46 48

Von 40 Patienten waren mehr als einmal Präparate zur Untersuchung eingegangen.

Bei insgesamt 11 Langzeitbeobachtungen zwischen 7 und 87 Monaten wurde in zwei Fällen eine maligne Entartung beobachtet, und zwar 24 bzw. 28 Monate nach der ersten gutartigen Biopsie.

Nur in fünf Fällen war bereits bei der ersten Biopsie ein bösartiges Wachstum festzustellen. Dies entspricht 12,5 % der mehrfachuntersuchten Patienten.

In neun Fällen (22,5 %) fanden sich bei unmittelbarer Nachbiopsie innerhalb der ersten vier Wochen nach gutartigem Erstbefund doch noch maligne Befunde.

Rechnet man die beiden langfristig entarteten Adenome dazu sowie ein mittelfristig als maligne erkanntes Adenom, so mußte in 12 von insgesamt 35 mehrfachuntersuchten Fällen (≙ 34,3 %) die anfängliche Diagnose "unverdächtiges villöses Adenom" geändert werden, weil doch noch maligne Veränderungen gefunden wurden.

Einige Einzelbeobachtungen verdienen es außerdem, besonders hervorgehoben zu werden:

1) Eine 69 Jahre alte Frau wurde erfolgreich an einem Adeno-Ca des Kolon deszendens operiert.
6 Jahre später erkrankt sie an einem villösen Adenom des Rectums, das postoperativ als Adeno-Ca in einem villösen Adenom identifiziert wird.

2) Bei einer 81-jährigen Frau wurde das villöse Adenom durch seine Neigung zum Prolabieren entdeckt.

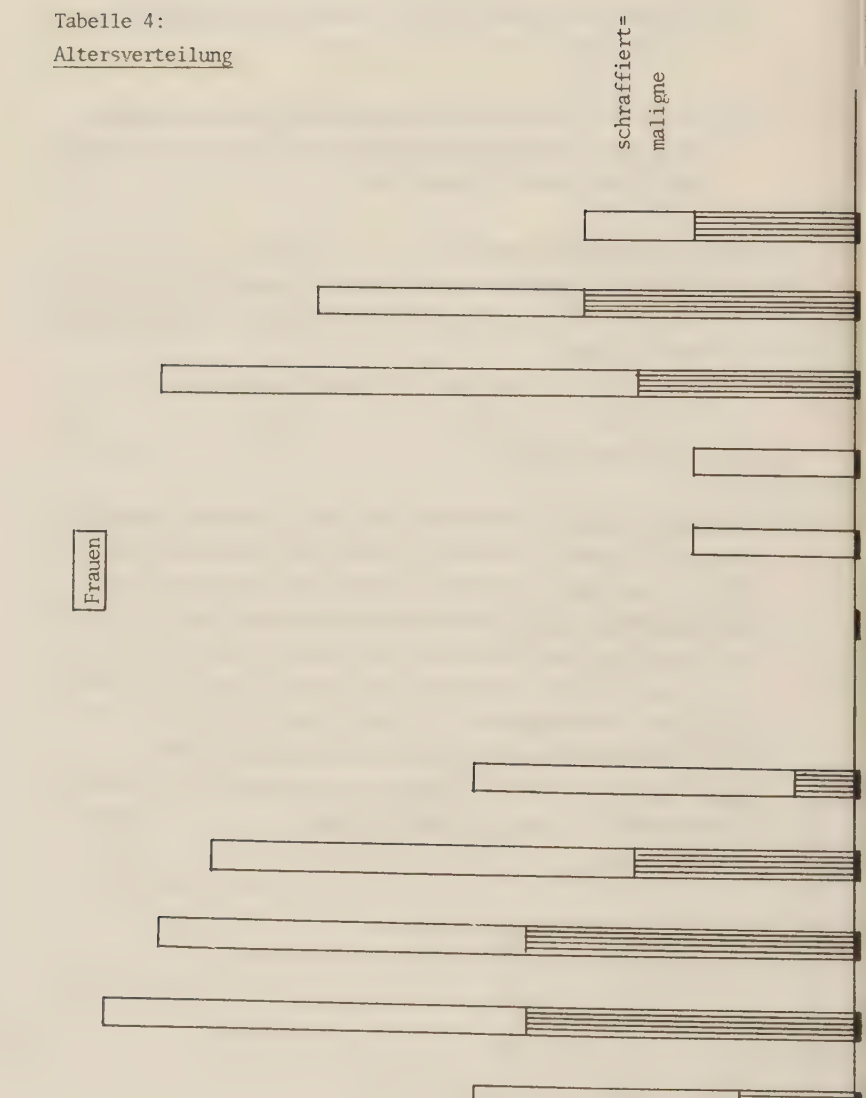
3) Bei einem 72-jährigen Mann reichte die Anamnese 20 Jahre zurück. Das villöse Adenom blieb während einer Beobachtungszeit von 6 Jahren unverdächtig.

4) Ein 33-jähriger Mann hatte seit 5 Jahren blutige Durchfälle. Schließlich fand sich eine gemischte Polyposis des Dickdarms aus villösen und tubulovillösen Adenomen mit bereits malignen Veränderungen.

IV a) Altersverteilung:

Wie aus Tabelle 4) hervorgeht, ist das villöse Adenom, maligne oder nicht, eine Erkrankung des mittleren und höheren Lebensalters. Der absolute Häufigkeitsgipfel liegt bei den Fünfzig- und Sechzigjährigen. Nach diesem Lebensalter ergibt sich ein gleichmäßiger Abfall der Erkrankungshäufigkeit. In den Jahren vor dem 5. Lebensjahrzehnt ist das villöse Adenom selten. Ausnahmen, wie bei einem 33-jährigen Mann in dieser Studie, kommen vor. Das Durchschnittsalter aller Träger eines villösen Adenoms bei Erstdiagnose lag bei 65,5 Jahren. Das Durchschnittsalter der Träger eines malignen villösen Adenoms lag bei 67,25 Jahren.

Tabelle 4:
Altersverteilung



IV b) Geschlechtsverteilung:

54 Personen (61 %) waren männlichen Geschlechts, 34 Personen (39 %) waren weiblich. Das Durchschnittsalter der erkrankten Frauen lag mit 67,9 Jahren nur um 4,8 Jahre über dem der Männer (63,1 Jahre). Grösser war der Geschlechtsunterschied, wenn sich die Beurteilung nur auf die Träger der malignen villösen Adenome beschränkte. Hier lag das Durchschnittsalter der Frauen mit 73,5 Jahren deutlich über dem der Männer mit 61 Jahren. Die Lebensdekade mit der häufigsten Erkrankungszahl war bei den Männern die fünfte, bei den Frauen die sechste. Die Erkrankungshäufigkeit von Frauen im fünften Lebensjahrzehnt war nahezu unbedeutend (3 Fälle).

IV c) Höhenlokalisation:

Wie schon oben erwähnt, war nicht in allen Fällen die Tumorlokalisation vom Einsender angegeben worden. Immerhin lagen diesbezügliche Daten bei 75 Fällen vor. Die große Mehrheit der Adenome lag im Sigma und im Rektum. Einzelne Adenome wurden im Kolon transversum und deszendens gefunden. Aus dem Kolon aszendens stammte kein Präparat.

Somit lagen 94,7 % der hiermit erfaßten villösen Adenome innerhalb der Reichweite eines Rektosigmoidoskops. 37,7 % lagen in dem Bereich, der bei nicht zu adipösen Patienten der digitalen Untersuchung zugänglich ist.

In Tabelle 5) sind die Lokalisationen aufgeführt und in einem Schema dargestellt.

In Ergänzung zu den eigenen Beobachtungen sind in Tabelle 6) Daten über ein jeweils großes Kollektiv aus der Literatur zum Vergleich dargestellt.

Tabelle 5:
Höhenlokalisation

cm bzw. Abschnitt	n	%
0 - 4	9	12
5 - 8	19	25,3
9 - 12	21	28
13 - 16	11	14,7
17 - 25	11	14,7
Deszendens	3	4
Transversum	1	1,3
Aszendenz + Zökum	0	0

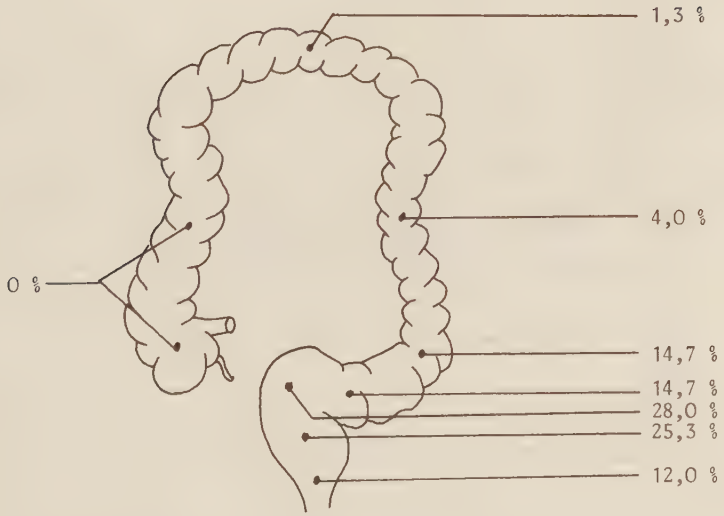


Tabelle 6:
Literaturübersicht über Höhenlokalisation:

Autor	Nr.	Fallzahl	Jahr	Verteilung in %				
				Rektum	Sigma	Deszend.	Transv.	Aszend.
Bacon et al.	6	261	1971	85	7	4	2	2
Darup	17	91	1978	71	20	4	4	0,5
Delile et al.	19	70	1977	73	18	5	-	4
Enterline et al.	25	81	1962	54	30	8,5	-	7,5
Grinnel/Lane	36	216	1958	54	31	4	3	8
Hanley et al.	38	227	1971	73	21	2,5	1,5	2
McCabe et al.	59	184	1973	67,5	10	4	8,5	9
Olson/Davis	70	110	1969	63,6	23,6	3,7	4,5	4,6
Orringer/Eggl.	71	69	1972	69,5	17,5	1,5	7	4,5
Quan/Castro	76	219	1971	74,5	17,5	2	3	3
Sarles et al.	80	79	1977	81	16,5	2,5	-	-
Takolander	91	205	1975	87,5	9,5	3	-	-
Welch/Welch	97	253	1976	60	24,5	2	3,5	8
Wheat/Ackerman	98	52	1958	78,8	5,8	3,8	11,6	-
durchschnittlicher Prozentsatz:				71	18	3,6	3,5	3,8
(Dietrich zum Vergleich):			1982	80	14,7	4	1,3	-

IV d) Malignitätshäufigkeit

Als malignes villöses Adenom wurde in dieser Arbeit, wie schon früher erwähnt, jedes Adenom bezeichnet, das nicht eine komplett gutartige Histologie im Sinn der Gruppe I nach WHEAT und ACKERMAN zeigte bis hin zum villösen Karzinom (siehe Seite 14). Es ergab sich ein Anteil von 35,2 % maligne veränderter Adenome am Gesamtuntersuchungsgut.
Entsprechend der oben erwähnten Einteilung waren die einzelnen Malignitätsgruppen wie folgt besetzt:

I gutartig	II fokale Atypien	III schwere Atypien	IV invasives Carcinom	
57	8	11	12	88
64,7 %	9,1 %	12,5 %	13,7 %	100 %

Ein geschlechtsspezifischer Unterschied war aus unserem Untersuchungsmaterial nicht zu erkennen:
35,5 % der Frauen und 35,2 % der Männer waren Träger maligner Veränderungen in einem villösen Adenom.
Allerdings bleibt auffällig, daß die männlichen Träger maligner villöser Adenome im Schnitt über 1 Jahrzehnt jünger waren als die Frauen. (Vergleiche Seite 25 und Tabelle 4)

IV e) Einfluß der Tumorgröße auf die Entartungsneigung:

Bei der Untersuchung der 48 villösen Adenome, von denen Angaben über ihre Größe zur Verfügung standen, zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit des Entartungsrisikos von der Größe des Tumors. So waren 45,5 % der Adenome über 6 cm Durchmesser nicht mehr gutartig im Gegensatz zu 21 % der Adenome unter 3 cm Durchmesser. Diesen Befunden sind in Tabelle 8) die vergleichbaren Daten der Weltliteratur gegenüber gestellt.

IV f) Klinische Symptome:

Das führende Symptom war, soweit klinische Angaben vorlagen, die Blutung. Hier ist allerdings nicht nur die vom Patienten bemerkte Blutung aus dem Anus erfaßt, sondern ebenso der positive Ausfall einer Probe auf occultes Blut im Stuhl, der dann zu weiteren Untersuchungen führte.

Zu den am häufigsten geklagten Beschwerden gehörten außerdem sowohl Diarrhöen als auch Obstipation. Auch Schmerzen und Gewichtsverlust wurden mehrfach genannt. Nur in einem Fall wurde bei einem symptomfreien Patienten ein villöses Adenom durch eine Routine-Rektoskopie entdeckt.

Tabelle 7: Häufigkeit klinischer Symptome

Blutung	21	Gewichtsverlust	3
Diarrhö	12	Prolaps	1
Schmerz	5	Schleimabgang	1
Obstipation	4	Meteorismus	1
		(Routineuntersuchung)	1

Tabelle 8:

Zusammenhang von Tumorgrösse und Histologie.

(Vergleich mit anderen Autoren)

Grösse	Autor															
	Grinnell (36)			Orringer (71)			Pradel (74)			Enterline (25)			(Dietrich)		
	n	num	%	n	num	%	n	num	%	n	num	%	n	num	%
kleiner als 3 cm	94	21	22,4	14	3	21,4	48	9	18,7	22	8	36,5	19	4	21
3-6 cm	106	43	40,6	42	19	45,2	91	41	45	41	22	53,5	18	6	33
grösser als 6 cm	16	5	31,3	13	5	38,5	24	18	75	18	14	77,5	11	5	45,5
Summe	216	69	—	69	27	—	163	68	—	81	44	—	48	15	—

Legende: n = Gesamtzahl
num= davon maligne
% = Prozentsatz der malignen Adenome

V) Ergänzende klinische Bemerkungen

Wie eingangs bereits erwähnt, hat das Dickdarmkarzinom heute eine überragende Bedeutung. Daß das villöse Adenom als Vorstufe kolorektaler Karzinome eine bedeutende Rolle spielt ist weithin unbestritten, obwohl es auch ernstzunehmende Gegenstimmen gibt.

Bevor auf Einzelaspekte eingegangen wird, soll dieses von der klinischen Seite her beleuchtet werden.

ACKERMAN (1) ist der Meinung, daß die meisten Dickdarmkrebse von Anfang an Krebse sind, da er in seinen Untersuchungen nie einen histologischen Hinweis auf Übergang irgendeines Polypen in ein Karzinom fand.

Demgegenüber sah GILBERTSEN (32) einen sehr deutlichen Hinweis auf Zusammenhänge zwischen Adenom und Karzinom, in dem er über 18.000 Patienten routinemäßig rektoskopierte. Gefundene Polypen wurden abgetragen. Statistisch wären im Beobachtungszeitraum 77 - 80 Rektumkarzinome zu erwarten gewesen, tatsächlich aufgetreten sind jedoch nur 11, die sich zudem alle in einem sehr frühen Entwicklungsstadium befanden. Dies ist eine sehr wichtige Stütze für MORSON's Polyp-Karzinom-Sequenz (64).

Gehen wir auf das villöse Adenom in diesem Punkt näher ein, so erscheint für die Praxis die Abschätzung der individuellen Prognose des Trägers eines villösen Adenoms einerseits sowie die Abgrenzung der malignen Potenz des villösen Adenoms gegenüber derjenigen des tubulären und des tubulovillösen Adenoms andererseits wichtig. Bei letzterer Fragestellung gehen die Meinungen durchaus auseinander. DUKES (22) findet hinsichtlich der malignen Entartung keinerlei Unterschiede zwischen Adenomen (tubulären

Adenomen) und Papillomen (villösen Adenomen). LESCHER et al. (58) beobachteten sogar bei den tubulären Adenomen ein mit 29 % gegenüber den villösen Adenomen (24 %) grösseres Malignitätsrisiko. Sie leiten daraus ab, dass tubuläre Adenome als Praekanzerosen zu betrachten sind.

Berichte über eine eindeutig höhere maligne Potenz des villösen Adenoms sind allerdings zahlreicher. In diesem Zusammenhang wird auch von den meisten Autoren betont, dass das maligne Potential der tubulovillösen Adenome weitgehend abhängig ist vom Anteil der villösen Strukturen im Adenom (3)(64)(65). Diese Divergenz in der Bewertung tubulärer und villöser Adenome kann darauf beruhen, dass, wie KURZON (53) schreibt "... in einem System, das villöse Strukturen nicht zur Kenntnis nimmt und gemischte Polypen mit adenomatösen in einer Gruppe zusammenfasst, die adenomatöse Gruppe ein signifikantes malignes Potential haben wird."

Ist es einmal zur malignen Transformation eines Adenoms gekommen, so soll es nach HEDINGER (40) immer noch Unterschiede zwischen tubulären und villösen Adenomen geben. Die fokalen Karzinome des villösen Adenoms sollen wesentlich früher, oft schon bei kaum erkennbarer Invasion, Metastasen setzen, wohl aufgrund der breitbasigen Fixation des Adenoms auf der Darmwand. GRINNELL und LANE (36) fanden bei Karzinomen in villösen Adenomen einen geringeren Differenzierungsgrad als bei solchen in tubulären Adenomen. Eine wesentlich höhere (23 % gegenüber 4 %) Metastasierungsrate in regionäre Lymphknoten durch Karzinome in villösen Adenomen stellte auch BACON (6) fest.

QUENU und LANDEL (77) hielten die villösen Adenome per se noch für maligne, eine Auffassung, die heute nicht mehr vertreten wird (10). Jedoch ist das Risiko der malignen Entartung deutlich abhängig von der Größe des Adenoms, wobei sich z.B. bei breitbasigen Adenomen über 5 cm Durchmesser in 30 % ein invasives Karzinom findet (28). Siehe hierzu auch Tabelle 7). In einer Studie von ENTERLINE et al. (25) enthielten 55 % der villösen Adenome ein invasives Karzinom, 16 % hatten Lymphknotenmetastasen und 12 % der Patienten starben an den Folgen des aus einem villösen Adenom entstandenen Karzinoms. Eine ähnliche Mortalitätsrate (10 %) fanden JAHADI und BALDWIN (47), wobei die meisten dieser Todesfälle bei Patienten eintraten, die schon zu Beginn der Behandlung ein invasives Karzinom hatten. Eine deutlich niedrigere Mortalität, nämlich nur 5,1 % fanden QUAN und CASTRO (76) in ihren Untersuchungen.

Eine große Rolle bezüglich der Prognose scheint der Zeitpunkt des Behandlungsbeginnes zu spielen. Laut LEFFALL (57) können bei Frühdiagnose Heilungsraten von 75 - 80 % erreicht werden. FENOGLIO und LANE (28) halten das streng auf die Mukosa begrenzte Karzinom für klinisch unbedeutend, da es nicht metastasiere, jedoch sind ELSTER und WÜNDISCH (24) der Meinung, daß selbst ein Adenom ohne Entdifferenzierungszeichen (in der Originalarbeit: Gruppe I) im Laufe seiner Lebensgeschichte maligne entarten kann.

Diagnostik:

Bei konsequenter Anwendung relativ einfacher Untersuchungsmethoden wie rektal-digitale Austastung oder Rektosigmoidoskopie ist ein sehr hoher Anteil der villösen Adenome zu diagnostizieren. 70 % der Tumoren waren in einer Studie allein mit dem Finger

palpabel, weitere 13 % konnten durch das Rektoskop entdeckt werden (98). Besondere Bedeutung kommt hier offenbar auch der Routineuntersuchung asymptomatischer Patienten zu. Zwischen 13 % und 27 % der Träger villöser Adenome wurden in verschiedenen Untersuchungsreihen bei solchen Routineuntersuchungen entdeckt (7)(76)(78).

Nicht zuverlässig sind die Angaben einer Höhenlokalisation des Adenoms nach endoskopischen Maßnahmen . JUNGHANNS (50) berichtet über ein bei 5 cm rektoskopisch festgestelltes Adenom, das im Resektionspräparat dann zweifelsfrei in 12 cm Höhe lag. CHRISTIANSON (14) fand ein villöses Adenom sogar in 12 cm Höhe, nachdem es noch am Vortag außerhalb der Reichweite des Rektoskops gelegen hatte. Es war durch Invagination tiefer getreten.

Zwar gibt es Autoren, die dem makroskopischen und klinischen Erscheinungsbild des Adenoms größere Bedeutung zumessen als der Histologie (34), jedoch wird allgemein anerkannt, daß die Diagnose des Adenomtyps oder gar der Malignität histologischen Verfahren vorbehalten bleibt (20)(43)(92). Auch radiologische Verfahren sind nicht zur Beurteilung der Malignität geeignet (11), abgesehen von infiltrierenden Karzinomen.

Anamnese und Klinik:

Soweit aus unseren Krankheitsgeschichten und der Literatur hervorgeht, sind die Symptome, die sich bei Trägern villöser Adenome einstellen, in der Regel nicht spezifisch. An der Spitze ihrer Häufigkeit stehen Blutung, Diarrhoe und Schmerz. Obstipation, Gewichtsverlust und Schleimabgänge sind seltener.

Eindrucksvolle Symptome sind prolabierender Tumor (14), akute Appendizitis (33)(67) und gröbere Elektrolytstörungen (51)(54) (83)(88). Die eindeutige Spitzenstellung des Symptoms "Blutung", die auch aus Tabelle 7 hervorgeht, unterstreicht den Wert einer Screening-Untersuchung auf occultes Blut im Stuhl.

Sehr unterschiedlich ist die Dauer der Anamnese. In den meisten Fällen beträgt sie 1 - 2 Jahre. Extrem kurze Anamnesen (2 Wochen) kommen genauso vor wie extrem lange (20 Jahre). Derartige Beobachtungen wurden von mehreren Autoren gemacht (50)(74)(76)(78). BENSAUDE et al. (10) haben die Entwicklung eines villösen Adenoms zum Karzinom über 14 Jahre verfolgt. Die Anamnese ging in diesem Fall bei der Erstuntersuchung bereits 32 Jahre zurück.

Elektrolytstörungen:

Homöostasestörungen im Zusammenhang mit dem erheblichen Flüssigkeitsverlust mancher villöser Adenome werden recht häufig berichtet. Die erste Beschreibung dieses Symdroms erfolgte 1954 durch McKITTRICK und WHEALOCK (60). Eine gute Übersicht findet sich bei SHNITKA et al. (83). Gelegentlich wird ein villöses Adenom erst im Rahmen der Untersuchungen wegen "Salzverlustniere" gefunden (54). Weitere Fehldiagnosen bei Vorliegen eines elektrolytverlierenden Adenoms hat STREICHER (88) zusammengestellt.
Von DA CRUZ et al. (16) wurde die Hypersekretion der villösen Adenome näher untersucht. Sie fanden eine Tagessekretionsmenge von 285 bis zu 3400 ml. Nach ihren experimentellen Untersuchungen ist es denkbar, daß das Adenom einen humoralen Faktor produziert, der die benachbarte Darmschleimhaut zu vermehrter Flüssigkeitssekretion anregt.

Wenn diese Symptomatik auch interessant ist, so ist sie quantitativ doch keineswegs bedeutsam. Bei vielen größeren Studien wurden überhaupt keine Elektrolytstörungen bemerkt (26)(37)(39)(59)(78)(97). Keinesfalls trifft die Einschätzung von KREMER et al. (52) zu, die die Elektrolytstörungen beim villösen Adenom für eines der führenden Symptome halten.

Therapie:

Die therapeutischen Empfehlungen schwanken zwischen grundsätzlich radikaler Resektion, auch bei nicht nachgewiesenen malignen Veränderungen (57)(72) und lokal begrenztem Vorgehen, außer bei nachgewiesenem invasivem Karzinom (20)(29)(71)(98). OTTO (73) hält die primäre diagnostische Polypektomie bei Adenomen mit schwerer zellulärer Atypie gleichzeitig für die optimale Therapie. COUTSOFTIDES et al. (15) sehen bei breitbasigen tubulovillösen Adenomen im Gegensatz zu den gestielten eine große Ähnlichkeit im klinischen Verlauf mit den villösen Adenomen und fordern daher, diese analog zu den villösen Adenomen zu therapieren.

Zu erwähnen ist hier noch, daß in Frankreich die therapeutische Palette durch die Radiotherapie ergänzt wird (12)(79). Auch QUAN und CASTRO berichten über einen Fall mit fokalem Karzinom in einem villösen Adenom, wobei die Operation verweigert wurde. Nach lokaler Radiotherapie lebte der Patient weitere 18 Jahre problemlos (76).

Rezidivneigung:

Bei Nachuntersuchungen bereits behandelter Träger von villösen Adenomen fand TAKOLANDER (91) in 26 % der Fälle ein Rezidiv. Hierbei wurden 57 % der Rezidive im Zusammenhang mit geplanten und regelmäßigen Kontrolluntersuchungen entdeckt. 7 der 9 malignen Rezidive (≙ 77,8 %) wurden allerdings wegen frischer Symptome aufgedeckt. Überhaupt keine Rezidive wurden nach vorausgegangenen Segmentresektionen gefunden. Dies deckt sich mit der Beobachtung von JAHADI und BALDWIN (47).
PRAGER et al. (75) hatten bei einer Verlaufsstudie mit 95,4 % tubulären und 4,6 % villösen Adenomen (insgesamt 305 Tumoren) 44 Rezidive. Davon entfielen 86,4 % auf die tubulären und 13,6 % auf die villösen Adenome, somit also ein rund dreimal höherer Rezidivanteil bei den villösen Adenomen. Da hier tubulovillöse Wuchsformen nicht unterschieden wurden, muss allerdings die von KURZON gemachte und bereits zitierte Einschränkung sinngemäß auch hier gelten.

Viele Autoren sind der Überzeugung, daß die hohe Rezidivrate der villösen Adenome nur auf einer unzureichenden primären Therapie besteht (38)(44)(46). Jedenfalls bedeute Rezidivneigung alleine noch keinen Hinweis auf maligne Eigenschaften (91). Das Rezidivrisiko scheint mit zunehmendem zeitlichen Abstand von der Ersttherapie zu sinken. Das Risiko sei in den ersten 2 Jahren besonders hoch und werde nach 4 - 5 Jahren verschwindend gering (13)(42)(49). Als Untersuchungsintervall werden 12 Monate gefordert (31). Allerdings muß damit gerechnet werden, daß die betroffenen Patienten die Untersuchungen von sich aus nach der dritten Konsultation meist abbrechen (49).

VI) Diskussion

Gehen wir davon aus, daß es sich beim villösen Dickdarmadenom um eine gutartige Dickdarmneoplasie mit besonderer Wuchsform handelt, so unterscheidet es sich makroskopisch und mikroskopisch grundlegend von den tubulären Adenomen. Auch ist seine Fähigkeit, gelegentlich große Mengen Flüssigkeit zu sezernieren, nur dem villösen Adenom eigen. Der Ursprung beider Adenome ist wahrscheinlich derselbe, wobei die Entwicklung zum einen oder anderen Adenomtyp lediglich durch die Lage der Proliferationszone bestimmt wird.

Das tubulovillöse Adenom nimmt sowohl bezüglich seiner Morphologie als auch seines klinischen Verhaltens eine Zwischenstellung ein, wobei seine Neigung zu maligner Entartung eventuell mit seinem Anteil an villösen Bezirken korreliert.

Derzeit bestehen noch erhebliche Schwierigkeiten in der Nomenklatur, sodaß es manchmal unmöglich wird, Angaben verschiedener Autoren direkt miteinander zu vergleichen. Interessant in diesem Zusammenhang ist eine Untersuchung von SCHWAB und MULLEN (81), die bereits befundete Präpatate von Dickdarmadenomen durch andere, namhafte Pathologen nachbegutachten ließen. Hierbei wurden abweichend von den Erstbefunden eine große Zahl von tubulären Adenomen festgestellt, und zwar:

n	ursprüngliche Diagnose	Neudiagnose: "tubuläres Adenom"
12	malignes villöses Adenom	5
11	benignes villöses Adenom	4
20	tubulovillöses Adenom	12

Diese Ergebnisse beleuchten die Problematik einer eindeutigen Diagnostik bei der Beurteilung histologischer Präparate. Auch sind kleine Knipsbiopsien sicher nicht geeignet, eine ausreichende Diagnose zu stellen. Da maligne Veränderungen im villösen Adenom herdförmig begrenzt sein können, muß als optimale diagnostische Maßnahme immer die totale Polypektomie angestrebt werden, sobald ein villöses Adenom bioptisch vermutet wird oder gesichert ist.

Die Altersverteilung der villösen Adenome wird in der Literatur im wesentlichen identisch angegeben wie in der vorliegenden Arbeit. Charakteristisch ist die Häufigkeitszunahme mit zunehmendem Alter, wogegen Fälle bei Jugendlichen oder jungen Erwachsenen sehr selten sind. Im eigenen Untersuchungsgut fand sich nur ein 33 jähriger Mann mit villösen Adenomen. SIMPSON et al. (84) berichteten über einen 14jährigen mit villösen Adenomen. Auch bereits QUENU und LANDEL (77) beobachteten eine 28jährige mit zehn Jahre bestehendem villösem Adenom. 15 Jahre alt ist ein Patient bei TAKOLANDER (91). Eine untere Altersgrenze für das Auftreten gibt es somit nicht, obwohl in der Regel die langsame Entwicklung des Adenoms eine Manifestation in höherem Alter zur Folge hat.

Die in dieser Arbeit ermittelte Verteilung der villösen Adenome auf die beiden Geschlechter spiegelt sich auch in vielen anderen Arbeiten wieder (7)(9)(20)(66). Dem stehen auch Berichte gegenüber, in denen der Anteil der Frauen bei 60 % lag (30)(36), SHAMIYEH (82) ermittelte sogar einen weiblichen Anteil von über 78 %. Die Ursache für das Abweichen der drei letztgenannten Ergebnisse vom sonst üblichen Bild ließ sich nicht ermitteln.

Wohl aber könnte es eine Erklärung für die extreme Geschlechterverteilung bei SCHWAB und MULLEN (81) geben, bei denen das Verhältnis männlich zu weiblich 2,5 : 1 beträgt. Diese Studie wurde nämlich in einem Militärhospital durchgeführt, was möglicherweise eine Selektierung des Untersuchungsgutes zur Folge hatte.

Die Verteilung der villösen Adenome auf die verschiedenen Darmabschnitte wird in der Literatur, abgesehen von einigen älteren Arbeiten (25)(36), recht einheitlich beschrieben. Die diesbezüglichen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen besonders mit den Angaben von BACON et al. (6) und SARLES et al. (80) überein, aber auch TAKOLANDER (91) kommt zu ähnlichen Daten. Auffallend ist bei WHEAT und ACKERMAN (98) der hohe Prozentsatz villöser Adenome in Colon transversum, nämlich 11,6 %. Ähnliche Angaben finden sich bei keinem der anderen Autoren.

Eine wesentliche Rolle bei der Auswertung von Daten über die Lokalisation im Kolon und Rektum dürfte allerdings auch die Präzision der Angaben des Klinikers spielen, jedenfalls dann, wenn diese nur durch das Abmessen der Länge des eingeführten Endoskops gestützt sind. Hier ergeben sich zwangsläufig Differenzen zu den Messungen des Pathologen am später resezierten Präparat. Immerhin kann gesagt werden, daß nach den eigenen Ergebnissen und den Angaben in der Literatur 35 - 40 % der villösen Adenome in einem Bereich liegen, der der digitalen Austastung zugänglich ist. Über 90 % liegen innerhalb der Reichweite eines Rektosigmoidoskops.

Die ausgesprochene Neigung der villösen Adenome, maligne zu entarten, steht auch nach unseren Erfahrungen außer Frage. Noch 1947 vertrat DUKES (22) die Meinung, daß es hinsichtlich des

Malignitätsrisikos keine grundlegenden Unterschiede zwischen villösen und tubulären Adenomen gäbe, eine Auffassung, die heute daneben nur noch von LESHER et al. (58) vertreten wird.

Die Angaben in der Literatur über die Entartungsfrequenz des villösen Adenoms bewegen sich zwischen 20 % und 55 %. Eine besondere Beobachtung machte DARUP (17), der im Sigmoideum eine Entartungshäufigkeit von 76 % fand, im Rektum dagegen nur von 27 %. Gleichartige Ergebnisse wurden in der Literatur seither noch nicht mitgeteilt. Auch in der vorliegenden Arbeit fanden sich keine Hinweise auf derart unterschiedliche Malignitätshäufigkeit.

Die eigenen Untersuchungen ergaben, daß 64,7 % der villösen Adenome ohne jedwede maligne Veränderungen waren (entsprechend Gruppe I nach WHEAT und ACKERMAN) und 35,3 % mehr oder weniger ausgeprägt maligne transformiert waren bis hin zum invasivem Karzinom. Dieses Ergebnis deckt sich nahezu vollständig mit den Angaben von LAUMONIER et al. (56). Allerdings wurden bei unseren mehrfach untersuchten Patienten nur in 12,5 % der Fälle bei der ersten Biopsie bereits maligne Veränderungen gefunden. Bei 22,5 % dieser Patienten wurden die malignen Bezirke erst bei unmittelbar folgenden Nachbiopsien entdeckt (Siehe auch Tabelle 3). Dies unterstreicht die Notwendigkeit, möglichst umfangreiches Probenmaterial zur Untersuchung zur Verfügung zu stellen.

Die Frage, ob ein bestimmtes villöses Adenom zeitlebens benigne bleiben kann, wie MORSON (64) es für möglich hält, oder ob die einzelnen Grade der Malignität, wie wir sie beobachten, nichts anderes sind als obligate Stationen in der Lebensgeschichte eines villösen Adenoms (HOLLENDER et al. (44)), kann aus diesen Beobachtungen nicht entschieden werden.

Wie in der vorliegenden Arbeit auch festgestellt wurde, so berichtet die große Mehrzahl der Autoren über einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Größe des villösen Adenoms und der Häufigkeit seiner malignen Entartung. Die diesbezüglichen Zahlenangaben der verschiedenen Autoren decken sich zwar nicht in allen Fällen, zeigen jedoch eine hinreichende Übereinstimmung (36)(71)(74)(91). Siehe hierzu auch Tabelle 8.

Von JACKMAN und BEAHRS (46) wird allerdings berichtet. daß in ihrer umfangreichen Studie keine Korrelation zwischen Tumorgröße und Malignitätshäufigkeit beobachtet wurde. MORSON (56) gab beim Kolloquium 1967 der Société Nationale Francaise de Proctologie zu bedenken, daß möglicherweise jede Dickdarmneoplasie ein hervorragendes malignes Potential habe, falls sie nur groß genug sei. Auch LAUMONIER (55) sieht den Zusammenhang eher zwischen Malignität und Tumorgröße als zwischen Malignität und villöser Wuchsform als gegeben, wobei er die Häufigkeit der Mitosen als entscheidendes Bindeglied betrachtet.

Dieser Gedankengang muß aber doch zugunsten der These von der hervorstechenden malignen Potenz der villösen Wuchsform angezweifelt werden, da z.B. SULSER et al. (89) bei villösen Adenomen unter 1 cm Größe in 9 % maligne Entartungen gefunden haben gegenüber nur 0,3 % bei einem Kollektiv von allen neoplastischen Dickdarmpolypen unter 1 cm Größe. Eine zusätzliche Rolle bei der Karzinomentstehung kann die immerhin beachtliche Größe villöser Adenome allerdings ohne weiteres spielen.

Die von MORSON geäußerte Vermutung, daß einige villöse Adenome unter Umständen zeitlebens benigne bleiben könnte, ist bisher weder widerlegt noch zweifelsfrei bestätigt worden. Die

Relevanz dieser These für den Kliniker dürfte auch eher gering sein. Auch die Tatsache, daß die alterskorrigierte Überlebensrate der Träger eines villösen Adenoms in Vergleich zur Normalbevölkerung immer noch 80 % beträgt (91), ändert nichts an der klinischen Bedeutung dieser Adenome.

VII) Zusammenfassung

Anhand von 153 Biopsien und Resektionspräparaten villöser Adenome von 88 Patienten aus den Jahren 1970-1980 sowie der noch erreichbaren, dazugehörigen Krankenunterlagen wurden pathohistologische und klinische Eigenheiten dieser Adenome untersucht.

In allen überprüften Kriterien fand sich eine weitgehende Übereinstimmung mit den bisherigen Angaben in der Literatur. 61 % der Patienten waren Manner, 39 % Frauen. Das Durchschnittsalter lag bei 65,5 Jahren, wobei Frauen nur geringfügig älter waren als die Männer. 35,3 % der Patienten wiesen maligne Veränderungen des Adenoms auf, Geschlechtsunterschiede gab es hier nicht. Bei mehrfachuntersuchten Patienten fanden sich maligne Veränderungen in 22,5 % nicht bei der ersten, sondern erst bei der zweiten oder folgenden Biopsie. Die Häufigkeit maligner Entartung des villösen Adenoms liegt mit 35 % weit über dem diesbezüglichen Risiko tubulärer Adenome. 35-40 % der Adenome sind aufgrund ihrer Lage durch digitale Austastung erreichbar, über 90 % sind dem Rektoskop zugänglich. Die Größe des einzelnen Adenoms beeinflußt positiv seine Neigung zur malignen Transformation. Elektrolytstörungen wurden nicht beobachtet. Im Vordergrund der Symptomatik standen Blutung, Diarrhoe, Schmerzen und Obstipation.

In den ersten zwei Jahren nach Polypektomie besteht ein erhebliches Rezidivrisiko, nach 5 Jahren wird es verschwindend gering. Das villöse Adenom ist kein bösartiger Tumor. Die Polypektomie ist beim unverdächtigen Adenom durchaus eine adäquate Therapie.

Finden sich fokale maligne Veränderungen, stellt die Segmentresektion das geeignete Vorgehen dar. Erst beim invasiven Wachstum ist ein radikaler Eingriff indiziert. Bei früher Diagnosestellung und derart abgestufter Therapie hat das villöse Adenom durchaus eine positive Prognose.

Verzeichnis der Literatur

1) ACKERMAN, L.V.
Malignant potential of polypoid lesions of the large intestine.
- Transactions of the college of physicians of Philadelphia
32/1964 S. 5-14

2) ANDREASSEN, J.C.
Mucosal polyps of the colon and rectum. Classification and relation to carcinoma.
- Acta chirurgica scandinavica. Suppl.
396/1969 S. 129-169

3) APPEL, M.F.
Nature and significance of colonic polyps.
- Southern medical journal
70/1977 S. 1213/14

4) APPEL, M.F. / SPJUT, H.J. / ESTRADA, R.G.
The significance of villous component in colonic polyps.
- The American journal of surgery
134/1972 S. 770-771

5) AURIN, F.B. / MARIETTA, J.S.
Villous polyposis of the large intestine.
- Diseases of the colon and rectum
4/1959 S. 189-194

6) BACON, H.E. / EISENBERG, S.W.
Papillary adenoma or villous tumour of the rectum and colon.
- Annals of surgery
174/1971 S. 1002 - 1008

7) BACON, H.E. / LOWELL, E.J. / TRIMPI, H.D.
Villous papillomas of the colon ans rectum. (A study of 28 cases with end-results of treatment over a five-year-period.)
- Surgery
35/1954 S. 77-87

8) BECKER, V.
Polypektomie: Allgemeinpathologische Problematik.
- Leber, Magen, Darm
3/1973 S. 147-154

9) BENSAUDE, R. / CAIN, A. / LAMBLING, A.
Les tumeurs villeuses du rectum.
- Presse medicale
38/1930 S. 1713-1719

10) BENSAUDE, R. / CAIN, A. / LAMBLING, A.
Une observation de tumeur villeuse du rectum suivie pendant quatorze ans.
- Archives des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition
21/1931 S. 238-247

11) BRESHNIAN, E.R. / SIMPKINS, K.C.
Vilous adenoma of the large bowel: Benign or malignant?
- British journal of radiology
48/1975 S. 801-806

12) CAIX, M. / CUBERTAFOND, P. / CATANZANO, G. / DESCOTTES, B. / PICHERAU, D.
A propos de 26 tumeurs villeuses du rectum et du sigmoide.
- Annales chirurgicales
32/1978 S. 233-237

13) CHRISTIANSEN, J. / KIRKEGAARD, P. / IBSEN, J
Prognosis after treatment of villous adenomas of the colon and rectum.
- Annals of surgery
189/1979 S. 404-408

14) CHRISTIANSON, H.W.
Prolapsing tumors of the rectum and sigmoid.
- Clinics
3/1944 S. 1023-1034

15) COUTSOFTIDES, T. / SIVAK, M.V. / BENJAMIN, S.P. / JAGELMAN, D.
Colonoscopy and the management of polyps containing invasive carcinoma.
- Annals of surgery
188/1978 S. 638-641

16) DA CRUZ, M.G. / GARDNER, J.D. / PESKIN, G.W.
Mechanism of diarrhea of villous adenomas.
- American journal of surgery
115/1968 S. 203-208

17) DARUP, K.
Klinik und Therapie der villösen Dickdarm- und Mastdarmadenome.
- Medizinische Welt
29/1978 S. 1157-1162

18) DAYAL, Y. / BASS, A.G. / KRAFT, A.R. / GLOTZER, D. J. / GOLDMAN, H.
Vilous adenoma of the duodenum.
- American journal of surgery
124/1972 S. 394-398

19) DELILE, P. / MARCHE, C. / EDELMANN, G.
Les tumeurs villeuses du rectum et du colon.
- Annales chirurgicales
31/1977 S. 829-842

20) DREESE, W.C. / GRADINGER, B.C. / HELLWIG, C.A. / WELCH, J.W. / McCRUSKER, E.N.
Villous tumors of the rectum and sigmoid.
- Surgery, gynecology and obstetrics
115/1962 S. 182-186

21) DUKES, C.E.
The classification of cancer of the rectum.
- Journal of pathology and bacteriology
35/1932 S. 323-332

22) DUKES, C.E.
An explanation of the difference between a papilloma and an adenoma of the rectum.
- Proceedings of the royal society of medicine
40/1947 S. 829/830

23) ELSTER, K.
Histopathologie der tumorösen Colonerkrankungen.
- Leber, Magen, Darm
3/1973 S. 111-117

24) ELSTER, K. / WÜNDISCH, G.
Morphologische Wertung der Rectumpolypen.
- Langenbeck's Archiv für klinische Chirurgie
311/1965 S. 41-63

25) ENTERLINE, H.T. / EVANS, G.W. / MERCADO-LUGO, R. / MILLER, L.
Malignant potential of adenomas of colon and rectum.
- Journal of the American medical association
179/1962 S. 110 - 118

26) EVANS, J.T. / IMAHORI, S. / LIU, K.
Villous adenoma of the colon and rectum.
- Journal of surgical oncology
4/1972 S. 117-122

27) FENOGLIO, C.M. / LANE, N.
The anatomical precursor of colorectal carcinoma.
- Cancer
34/1974 S. 819-823

28) FERRARO, L.R. / ROSS, S.T.
Evaluation of villous patterns in tumors of the colon and rectum.
- Diseases of the colon and rectum
8/1965 S. 144-148

29) FREUND, N.L.
Villous tumors of the rectum.
- American journal of surgery
90/1955 S. 873-876

30) FRIMBERGER, E. / KÜHNER, W. / SEIB, H.-J. / OTTENJAHN, R.
Kolorektale Adenome.
- Deutsche medizinische Wochenschrift
103/1978 S. 649-652

31) FROBÖSE, H.-J. / BUNNEMANN, H. / OTTO, P.
Gibt es Rezidive nach koloskopischer Polypektomie?
- Referat auf dem 11. Kongress f. gastroenterologische Endoskopie, Garmisch-Partenkirchen am 22./23.9.1979

32) GILBERTSEN, V.A.
Proctosigmoidoscopy and polypectomy in reducing the incedence of rectal cancer.
- Cancer
34/1974 S. 936-939

33) GOLDFARB, W.B.
Villous adenomas of the right colon.
- Cancer
17/1964 S. 264-270

34) GOLIGHER, J.C.
Solitary polypoidal lesions which are premalignant in the large intestine.
- British journal of surgery
55/1968 S. 738-742

35) GOWLLAND, P.Y.
Remarks in villous tumors.
- The lancet
1/1874 S. 234

36) GRINNELL, R.S. / LANE, N.
Benign and malignant adenomatous polyps and papillary tumors in 1335 patients.
- International abstracts of surgery
106/1958 S. 519-538

37) GROSBERG, S.J.
Diffuse villous adenomatosis of the colon: Report of case.
- Diseases of the colon and rectum
19/1976 S. 266-268

38) HANLEY, P.H. / HINES, M.O. / RAY, J.E.
Villous tumors: Experiance with 217 patients.
- The American surgeon
37/1971 S. 190-197

39) HARP, R.A. / WAUGH, J.M. / DOCKERTY, M.B.
Noninfiltrating villous colonic tumors.
- Diseases of the colon and rectum
5/1962 S. 121-133

40) HEDINGER, C.
Pathologie der Dickdarmpolypen.
- Schweizerische Medizinische Wochenschrift
97/1967 S. 508-513

41) HELLWIG, C.A. / BARBOSA, E.
How reliable is a biopsy of rectal polyps?
- Cancer
12/1959 S. 620-624

42) HENRY, L.G. / CONDON, R. E. / SCHULTE, W.J. / APRAHAMIAN, C.
Risk of recurrance of colonic polyps.
- Annals of surgery
182/1975 S. 511-515

43) HERMANEK, P. / HAGER, Th.
Der sogenannte maligne Polyp des Kolons und Rektums.
- Deutsches Ärzteblatt
20/1978 S. 1175-1180

44) HOLLENDER, L.F. / BLANCHOT, P. / KOHLER, J.J. / MEYER, C.
Les tumeurs villeuses du rectum. (A propos de 30 observations.)
- Journal chirurgical
110/1975 S. 203-216

45) HOLMES, T.
Villous tumors of the rectum.
- Transactions of the pathological society of London
12/1861 S. 120/21

46) JACKMAN, R.J. / BEAHRS, O.H.
Tumors of the large bowel.
- W.B. Saunders / Philadelphia 1968

47) JAHADI, M.R. / BALDWIN, A. Jr.
Villous adenomas of the colon and rectum.
- American journal of surgery
130/1975 S. 729-732

48) JANSSEN, H.H.
Gutartige epitheliale Geschwülste
- in: W. DOERR Organpathologie Bd. II
Georg Thieme 1974 S. 4/123-4/125

49) JÜNEMANN, A. / MÜLLER, E.
Rectum-Solitärpolypen - eine Erkrankung mit Krebsrisiko?
- Medizinische Klinik
72/1977 S. 286-293

50) JUNGHANNS, H.
Anatomie und Klinik der Zottengeschwülste des Mastdarms.
- Langenbeck's Archiv für klinische Medizin
175/1933 S. 45-65

51) JURGELEIT, H.C.
Villous adenoma of the colon with severe fluid and electrolyte depletion: Report of a case.
- Diseases of the colon and rectum
19/1976 S. 445-447

52) KREMER, K. / REISCHAUER, H.C.
Beitrag zur Pathogenese und Klinik des villösen Tumors.
- Klinische Medizin (Wien)
20/1965 S. 427-432

53) KURZON, R.M. / ORTEGA, R. / RYWLIN, A.M.
The significance of papillary features in polyps of the large intestine.
- American journal of clinical pathology
62/1974 S. 447-454

54) LANGE, H.H. / RENNER, E.
Prärenale Niereninsuffizienz durch villöses Kolonadenom.
- Deutsche Medizinische Wochenschrift
100/1975 S. 246-250

55) LAUMONIER, R.
Significance of precancerous lesions in the colon and rectum.
- Biomedicine
22/1975 S. 358-367

56) LAUMONIER, R. / MARCHE, C. / MARTIN, E
Les tumeurs villeuses du rectum (Histopathologie).
- Archives francaises des maladies de l'appareil digestif.
56/1967 No. 9 bis S. 37-50

57) LEFFALL, L.D. Jr.
Trends in the diagnosis and management of polyps and cancer of the colon and rectum.
- The American surgeon
38/1972 S. 130-135

58) LESCHER, T.C. / DOCKERTY, M.B. / JACKMAN, R.J. / BEAHRS, O.H.
Histopathology of the larger colonic polyp.
- Diseases of the colon and rectum
10/1967 S. 118-124

59) McCABE, J.C. / McSHERRY, C.K. / SUSSMAN, E.B. / GRAY, G.F.
Villous tumors of the large bowel.
- American journ-l of surgery
126/1973 S. 336-342

60) McKITTRICK, L.S. / WHEELOCK, F.C. Jr.
Carcinoma of the colon.
- Charles C. Thomas Verlag / Springfield (Illinois) 1954

61) MORSON, B.C.
Anatomo-pathologie du papillome villeux.
- Archives francaises des maladies de l'appareil digestif
56/1967 No. 9 bis S. 37-50

62) MORSON, B.C.
Precancerous and early malignant lesions of the large intestine.
- British journal of surgery
55/1968 S. 725-735

63) MORSON, B.C.
Precancerous conditions of the large bowel.
- Proceedings of the royal society of medicine
64/1971 S. 959-962

64) MORSON, B.C.
The polyp-cancer-sequence in the large bowel.
- Proceedings of the royal society of medicine
67/1974 S. 451-457

65) MORSON, B.C.
Evolution of cancer of the colon and rectum.
- Cancer
34/1974 S. 845-849

66) MOUCHET, A. / MARQUAND, J. / GARCIN, J.-P. / VANETTI, A.
A propos de 45 tumeurs villeuses du rectum et du rectosigmoide.
- Annales de chirurgie
18/1964 S. 1430-1438

67) MUNK, J.F.
Villous adenoma causing acute appendicitis.
- British journal of surgery
64/1977 S. 593-595

68) MUTO, T. / BUSSEY, H.J.R. / MORSON, B.C.
The evolution of cancer of the colon and rectum.
- Cancer
36/1975 S. 2251-2270

69) NÖTHIGER, F.
Kolorektales Karzinom.
- Onkologie
2/1979 S. 156-161

70) OLSON, R.O. / DAVIS, W.C.
Villous adenomas of the colon, benign or malignant?
- Archives of surgery
98/1969 S. 487-492

71) ORRINGER, M.B. / EGGLESTON, J.C.
Papillary (villous) adenomas of the colon and rectum.
- Surgery
72/1972 S. 378-387

72) OTANI, S.
Large, sessile mucosal polyps of the colon: The problem of repeatedly negative biopsies.
- Mt.-Sinai journal of medicine
39/1972 S. 39-47

73) OTTO, H.F.
Kolorektale Adenome.
- Deutsche Medizinische Wochenschrift
103/1978 S. 835-836

74) PRADEL, E. / MOT, J.-C. / CHEMALY, A.
Etude clinique et evolution des tumeurs villeuses du rectosigmoide.
- Archives francaises des maladies de l'appareil digestif
56/1967 No. 9 bis S. 5-32

75) PRAGER, E.D. / SWINTON, N.W. / YOUNG, J.L. / VEIDENHEIMER, M.
Follow-up study of patients with benign mucosal polyps discovered by proctosigmoidoscopy.
- Diseases of the colon and rectum
17/1974 S. 322-324

76) QUAN, S.H.Q. / CASTRO, E.B.
Papillary adenomas (Villous tumors).
- Diseases of the colon and rectum
14/1971 S. 267-280

77) QUENU, E. / LANDEL, G.
Des tumeurs villeuses.
- Revue de gynecologie et de chirurgie abdominale
3/1899 S. 95-126

78) RAMIREZ, R.F. / CULP, C.E. / JACKMAN, R.J. / DOCKERTY, M.B.
Villous tumors of the lower part of the large bowel.
- Journal of the american medical association
194/1965 S. 121-125

79) RAYMOND, A. / HORIOT, J.C. / GOILLAUD, M. / PAPILLON, J.
Les tumeurs villeuses coliques et rectales.
- Journal de chirurgie
114/1977 S. 153-165

80) SARLES, J.C. / N'GUYEN, R. / ANFOSSI, G.
Les tumeurs villeuses du rectum et du colon. Etude anatomo-pathologique, clinique et therapeutique. A propos de 81 cas.
- Annales de chirurgie
31/1977 S. 699-705

81) SCHWAB, C.W. / MULLEN, J.T.
Villous tumors: A problematic colorectal neoplasm.
- Military medicine
142/1977 S. 370-373

82) SHAMIYEH, F.
Das villöse Adenom des Rektums.
- Münchner medizinische Wochenschrift
115/1973 S. 1827-1830

83) SHNITKA, T.K. / FRIEDMAN, M.H.W. / KIDD, E.G. / McKENZIE, W.C.
Villous tumors of the rectum and colon characterized by severe fluid and electrolyte loss.
- Surgery, gynecology and obstetrics
112/1961 S. 609-621

84) SIMPSON, J.S. / MANCER, J.F.C. / ADEYEMI, S.D.
Villous adenoma of the rectum: A rare tumor in childhood.
- Journal of pediatric surgery
13/1978 S. 513-516

85) SPJUT, H.J. / ESTRADA, R.G.
The significance of epithelial polyps of the large bowel.
- Pathology annual
12/1977 S. 147-170

86) STEINBERG, L.S. / SHIEBER, W.
Villous adenomas of the small intestine.
- Surgery
71/1972 S. 423-428

87) STELZNER, F.
Sogenannte Vorstadien bösartiger Erkrankungen an Kolon und Rektum.
- Diagnostik
4/1971 S. 193-197

88) STREICHER, E.
Das wasser- und elektrolytverlierende villöse Dickdarmadenom.
- Deutsche Medizinische Wochenschrift
91/1966 S. 1821-1824

89) SULSER, H. / BLÖCHLINGER, R. / NÜESCH, H.J. / DEYHLE, P.
Klinische Pathologie der Dickdarmschleimhautpolypen.
- Schweizerische medizinische Wochenschrift
109/1979 S. 1046-1053

90) SUNDERLAND, D.A. / BINKLEY, G.E.
Papillary adenomas of the large intestine.
- Cancer
1/1948 S. 184-207

91) TAKOLANDER, R.J.
Villous papilloma of the colon and rectum. A clinical study of 213 patients. (Part I and II)
- Annales chirurgiae et gynaecologiae fenniae
64/1975 S. 257-274

92) TAKOLANDER, R.J. / NORDLING, S.
Diagnostic value of biopsies in villous papilloma of the colon and rectum.
- Annales chirurgiae et gynaecologiae fenniae
61/1975 S. 327-331

93) THURNER, J.
Histogenese und Morphologie kolorektaler Karzinome.
- Wiener medizinische Wochenschrift
129/1979 S. 264-267

94) TURELL, R. / HALLER, J.D.
Adenomas of the colon and rectum.
- Surgery, gynecology and obstetrics
119/1964 S. 867-886

95) TURELL, R. / HALLER, J.D.
Adenomas of the colon and rectum.
- in: TURELL, R. Diseases of the colon and rectum (Volume I)
W.B. Saunders / Philadelphia 1969 (2. Edition)

96) VANDER, S.A. / MANDELL, G.H.
Villous adenoma of the appendix.
- Archives of surgery
97/1968 S. 562-564

97) WELCH, J.P. / WELCH, C.-E.
Villous adenomas of the colorectum.
- American journal of surgery
131/1976 S. 185-191

98) WHEAT, M.W. / ACKERMAN, L.V.
Villous adenomas of the large intestine.
- Annals of surgery
147/1958 S. 476-487

99) WIEBECKE, B. / BRANDTS, A. / EDER, M.
Epithelial proliferation an morphogeneses of hyperplastic, adenomatous and villous polyps of the human colon.
- Virchow's Archiv für pathologische Anatomie und Histologie
364/1974 S. 35-49

100) WIEBECKE, B. / LÖHRS, U. / BRANDTS, A. / EDER, M.
Vergleichende tierexperimentelle und bioptische Untersuchung zur Morphogenese der Dickdarmpolypen.
- Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie 53. Tagung 1969 S. 239-243

101) WORLD HEALTH ORGANISATION (Herausgeber)
International histological classification of tumors.
No. 15: Histological typing of intestinal tumors.
- WHO / Genf 1976

102) WOOD, D.A.
Tumors of the intestines.
in: Atlas of tumor pathology (section VI / fascicle 22)
- Armed forces institute of pathology (Washington D.C.) 1967

Lebenslauf

Am 15.2.1949 wurde ich, Mathias Peter Dietrich, als Sohn des Arztes für Allgemeinmedizin Dr. Werner Dietrich und seiner Ehefrau Brigitte in Sonneborn/Kr. Gotha geboren.

Nachdem unsere Familie 1956 die DDR verlassen hatte, besuchte ich die Grundschule in Karlsruhe und Pforzheim, später das neusprachliche Hebelgymnasium in Pforzheim bis zum Abitur am 15.7.1967.

Nach einer Zeit von 18 Monaten als Rekrut bei der Bundeswehr begann ich im Sommersemester 1969 zunächst ein Chemiestudium in Tübingen. Schon zum Wintersemester 1969 konnte ich dann das Medizinstudium in Hohenheim beginnen, welches ich nach der naturwissenschaftlichen Vorprüfung 1971 bis zur ärztlichen Vorprüfung 1973 in Tübingen fortsetzte. Die klinischen Semester studierte ich in Kiel bis zum Staatsexamen am 14.1.1977.
Es schloß sich an eine Medizinalassistentenzeit am Anthropologischen Institut in Kiel mit Arbeiten über Bewegungsräume des Menschen. Die übrige Medizinalassistentenzeit absolvierte ich am Hospital zum Hl. Geist in Hagen/Westf. Meine Weiterbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin erfolgte für zwei Jahre im Fach Innere Medizin am Kreiskrankenhaus Ruit, für weitere drei Monate in einer Stuttgarter Allgemeinpraxis und für 14 Monate im Fach Chirurgie am Kreiskrankenhaus Schleswig.

Nach meiner Anerkennung als Arzt für Allgemeinmedizin im August 1981 habe ich im Oktober desselben Jahres die Weiterbildung als Arzt für Arbeitsmedizin begonnen und bin seither als Betriebsarzt für die Firma Messerschmitt-Bölkow-Blohm in Bremen tätig.

Seit Januar 1977 bin ich verheiratet mit Raili Dietrich, geb. Perimäki. Unser Sohn Daniel wurde im Januar 1978 geboren, unsere Tochter Nora im März 1980.